

Aus der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
im Knappschafts-Krankenhaus-Universitätsklinik-Bochum-
Langendreer (Prof. Dr. Dr. E. Machtens)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EINHEILUNG FREIER
AUTOLOGER VOLLHAUTTRANSPLANTATE NACH FIXATION
DURCH CHIRURGISCHE NAHT UND NACH ANWENDUNG
VON FIBRINKLEBER IM TIEREXPERIMENT

I N A U G U R A L — D I S S E R T A T I O N

zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Jürgen Pade
aus Bochum
1983

Aus der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
im Knappschafts-Krankenhaus-Universitätsklinik-Bochum-
Langendreer (Prof. Dr. Dr. E. Machtens)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EINHEILUNG FREIER
AUTOLOGER VOLLHAUTTRANSPLANTATE NACH FIXATION
DURCH CHIRURGISCHE NAHT UND NACH ANWENDUNG
VON FIBRINKLEBER IM TIEREXPERIMENT

I N A U G U R A L — D I S S E R T A T I O N

zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Jürgen Pade
aus Bochum
1983

Dekan: Prof. Dr. P. Scheid

Referent: Prof. Dr. Dr. E. Machtens

Korreferent: Prof. Dr. K. Morgenroth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1985

INHALTSÜBERSICHT

1	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	5
2	EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT	6
3	GRUNDLAGEN	8
3.1	Begriffsbestimmungen	8
3.2	Einheilung von transplantierte Haut	10
3.3	Biochemische Grundlagen des Fibrinklebers	13
4	MATERIAL UND METHODE	15
5	VERSUCHSERGEBNISSE	23
5.1	Befunde nach 7 Tagen	23
5.1.1	Am Rücken	23
5.1.2	Am Ohr	23
5.2	Befunde nach 14 Tagen	30
5.2.1	Am Rücken	30
5.2.2	Am Ohr	30
5.3	Befunde nach 21 Tagen	35
5.3.1	Am Rücken	35
5.3.2	Am Ohr	35
6	DISKUSSION	41
6.1	Vergleich Rücken - Ohr	41
6.2	Vergleich Kleber - Naht	45
7	ZUSAMMENFASSUNG	47
8	VERZEICHNIS UND ERLÄUTERUNGEN ZU DEN TABELLEN	49
9	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	50
10	LITERATUR	52

11 DANKSAGUNG 58

12 LEBENS LAUF 59

1 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Färbungen :

E.v.G.	Elastica van Gieson-Färbung
HE	Hämatoxilin-Eosin-Färbung
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
PTAH	Wolframatophosphorsäure-Hämatoxilin-Färbung nach MALLORY

Einheiten :

KIE	1 Kallidinogase-Inaktivator-Einheit entspricht 3333 Trypsin-Inhibitor-Einheiten (F. I. P. -E.)
NIH-E	1 (US) NIH-Einheit ist vergleichbar mit 1 Internationalen Einheit des Ersten Internationalen Standards

Blutwerte :

HB _s Ag	Oberflächenmaterial (Surface) des Hepatitis B-Virus, identisch mit dem Australia-Antigen
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

2 EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT

Die chirurgische Naht als Methode zur Gewebevereinigung, weist eine Reihe von Nachteilen auf, wie Fadenfisteln, Fadengranulome und Fremdkörperreaktionen. Unangenehm ist auch ein oftmals großer Zeitaufwand, mit dem das Anlegen vieler, insbesondere feiner Nähte, verbunden sein kann. Trotz der Entwicklung neuer, spezieller Nahtmaterialien und Nahttechniken, konnten diese Nachteile nicht grundsätzlich ausgeräumt werden.

Der Wunsch, Gewebe möglichst atraumatisch zu vereinigen, und die Nachteile der chirurgischen Naht zu vermeiden, führte zur Entwicklung der verschiedensten Gewebekleber. In letzter Zeit fanden besonders Kleber auf Cyanoacrylatbasis Anwendung. Diese unphysiologischen Klebstoffe haben den Nachteil, daß sie auf Dauer im Organismus verbleiben, was ihr Indikationsspektrum stark einschränkt.

Eine zentrale Stellung in den Vorgängen um die Wundheilung und die Adaptation von Geweben untereinander, nimmt die letzte Phase der Blutgerinnung mit der Bildung von Fibrin aus Fibrinogen ein. Es liegt nahe, daß man sich diese Tatsache bei der Entwicklung von physiologischen Klebstoffen zu nutze machte, was zur Entwicklung des Fibrinklebersystems (FKS) führte.

YOUNG und MEDAWAR (1940) vereinigten im Tierexperiment den zuvor durchtrennten Nervus ischiadicus eines Kaninchens durch einen Fibrinkleber. Der Kleber wurde aus Hühnerplasma hergestellt, das mit Hilfe eines Hühnerembryoextraktes zur Gerinnung gebracht wurde. CRONKITE et al (1944) berichteten über erfolgreiche Hauttransplantationen am Menschen an Hand von acht Fallbeispielen. Sie benutzten bereits Fibrinogen und Thrombin zur Klebung. In neuerer Zeit veröffentlichten MATRAS et al (1972, 1973, 1976, 1976/77, 1977), KUDERNA et al (1975, 1977, 1978) und DINGES et al (1978, 1979) Arbeiten über tierexperimentelle, sowie klinische Nerven- und Gefäßvereinigungen durch

Fibrinkleber. Sie berichten übereinstimmend von relativ positiven Ergebnissen. Insbesondere die Zeitersparnis und ein positiver Effekt auf die Wundheilung werden herausgestellt.

Ergebnisse tierexperimenteller Studien, zum Teil unter Anwendung handelsüblicher Fibrinklebersysteme, über Hauttransplantationen wurden von SPÄGLER et al (1973, 1976), BRAUN et al (1975 a, b), EDINGER et al (1980) und WIERICH et al (1982) mitgeteilt.

Über die klinische Anwendung von Fibrinkleber bei Spalthauttransplantationen berichtete insbesondere STAINDL (1977 a, b, 1979).

3 GRUNDLAGEN

3.1 Begriffsbestimmungen

Zur Deckung von Hautdefekten mittels freier Transplantate sind folgende Lappen gebräuchlich (SCHUCHARDT 1949):

THIERSCH - Lappen

BLAIR - BROWN - Lappen

WOLFE - KRAUSE - Lappen.

Das dünnste Hauttransplantat stellt der Lappen nach THIERSCH dar. Bei ihm wird fast ausschließlich die Epidermis abpräpariert. Der BLAIR-BROWN-Lappen hingegen umfaßt noch verschieden starke Teile des Coriums (Split-Skin-Grafts of Intermediate Thickness). Beim Lappen nach WOLFE-KRAUSE wird die vollständige Dermis, also Epidermis und Corium, zusammenhängend abpräpariert (Full-Thickness-Graft).

Es werden *freie* und *gestielte* Transplantate unterschieden. Als freie Transplantation wird eine Gewebeverpflanzung bezeichnet, bei der das Gewebe *frei* von der Entnahmestelle zur Empfangsstelle verpflanzt wird. Im Gegensatz dazu steht die gestielte Transplantation, bei der das Transplantat zumindest für einen gewissen Zeitraum mit der Entnahmestelle in Verbindung bleibt (ANDINA 1970).

In der Transplantationsimmunologie wird folgende Terminologie angewendet (FISCHER 1977, KELLER 1981):

Autogen (autolog) Vom Individuum selbst stammend.

Isogen (isolog) Von einem anderen Individuum stammend,
das mit dem Empfänger genetisch identisch ist.

Allogen (homolog)	Von einem Individuum gleicher Species mit unterschiedlicher genetischer Konstitution stammend.
Xenogen (heterolog)	Von einem Individuum einer phylogenetisch differenten Species stammend.

3.2 Einheilung von transplantiertter Haut

Die Einheilung von transplantiertter Haut läßt im Prinzip die selben histologischen Vorgänge erkennen wie bei der Wundheilung. Der Unterschied besteht darin, daß sich bei der Wundheilung die Wundflächen ähnlich aktiv verhalten, wohingegen das freie Hauttransplantat in seinen Reaktionsmöglichkeiten zunächst beschränkt ist (ANDINA 1970).

Die Vorgänge zu Beginn der Einheilung des Transplantates stehen im Zeichen einer Entzündung (SCHUCHARDT 1949, ANDINA 1970). Zunächst gerinnt das Plasma zu Fibrin (SCHUCHARDT 1949, ANDINA 1970, ZOLTAN 1972, RYAN und BUREN 1974). Das sich nach mehreren Stunden ausbildende Fibrinnetz, führt zu einer ersten, provisorischen Verklebung von Transplantat und Wundbett. In diesen ersten Stunden bzw. Tagen nach der Verpflanzung erfolgt die Ernährung des Transplantates durch Diffusion (ZOLTAN 1972). Insbesondere ANDINA (1970) weist darauf hin, daß die Dicke der sich primär ausbildenden Fibrinschicht nachhaltig für das weitere Schicksal des Transplantates bestimmend sein kann. Eine zu dicke Fibrinschicht behindert und verzögert die Einheilung. Das sich aus einer dickeren Fibrinschicht durch anschließende Organisation bildende, massivere Narbengewebe, kann sich auf das funktionelle und kosmetische Endresultat negativ auswirken.

Die endgültige Einheilung wird durch Revaskularisation gesichert, am 2. bis 5. Tag nach der Transplantation (ZOLTAN 1972). Das Fibringerinsel organisiert sich. Gefäße sprossen aus dem Wundboden in das Transplantat und sichern damit die Nährstoffversorgung. In dieser Zeit ist das histologische Bild durch ein starkes Einwandern von Leukocyten, Lymphocyten, Monocyten und Plasmazellen gekennzeichnet (ANDINA 1970).

Nach ANDINA (1970) überwiegen in der ersten Zeit nach der Verpflanzung die degenerativen Erscheinungen im Transplantat. Es mehren sich die Zeichen einer Nekrobiose. Fast regelmäßig löst

sich die Hornschicht ab, im ungünstigeren Fall auch tiefere Schichten. Schon wenige Stunden nach der Aufpflanzung erscheint das Transplantat geschwollen und ödematös durchtränkt.

Den degenerativen Vorgängen stehen regenerative gegenüber, die nach und nach die Oberhand gewinnen. Am eindrucksvollsten ist dabei die bereits erwähnte Revaskularisation. Auch das Epithel beteiligt sich daran, durch lebhaftes Neubildung von den Rändern und den Hautanhangsgebilden aus. Nach 9 bis 10 Tagen haben die Einheilungsvorgänge ihren vorläufigen Abschluß gefunden, doch können Regenerationsvorgänge im Bereich der elastischen Fasern bis zu 1,5 Jahren in Anspruch nehmen (ANDINA 1970).

Es ist a priori einleuchtend, daß sich ein dickes Transplantat ebenso nachteilig auf den Heilungsprozeß auswirkt, wie eine kräftige Fibrinschicht. Je dünner ein Lappen ist, um so besser wird er einheilen. Dies ist verständlich, weil für das Epithel die gefäßfreie Ernährung durch plasmatische Zirkulation besonders wichtig ist, während das Corium von einer raschen Gefäßversorgung abhängig ist. Für eine dicke Lederhautschicht wird die erste, gefäßfreie Zeit besonders nachhaltige Folgen haben (ANDINA 1970). Andererseits ist ein *dünnes* Corium insofern wichtig, als es dem Stratum germinativum als Unterlage einerseits, und den aus dem Wundboden emporsprossenden Gefäßen als Aufnahmeschicht andererseits dient.

Zusammenfassend läßt sich die Einheilung von freien Hauttransplantaten in vier Phasen einteilen (ANDINA 1970):

1. *Phase der Serum-Imbibition.* Sie ist gekennzeichnet durch die Ernährung des Transplantates per diffusionem und umfaßt im wesentlichen die ersten 24 bis 48 Stunden.

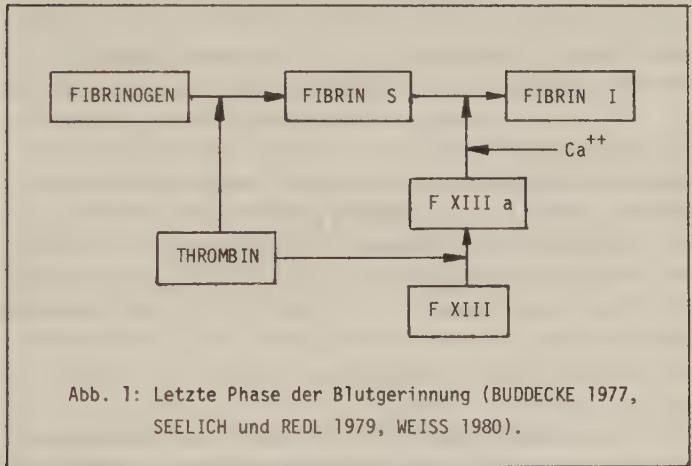
2. *Phase der Vaskularisation.* Sie bezeichnet die Gefäßeinsprossung zwischen dem 2. und 4. Tag.

3. *Phase der entzündlichen Reaktion.* Sie ist zeitlich etwa mit Phase 2 identisch und durch die entzündliche Infiltration gekennzeichnet.

4. *Phase der Organisation.* Sie ist charakterisiert durch die organisatorische Umwandlung der Fibrinschicht und entzündlichen Elemente. Es entsteht eine innige zelluläre Verbindung von Transplantat und Wundboden. Der Höhepunkt ist am 5. bis 6. Tag erreicht. Am 9. bis 10. Tag ist der Vorgang im wesentlichen abgeschlossen.

3.3 Biochemische Grundlagen des Fibrinklebers*

Bei der Fibrinklebung wird die letzte Phase der Blutgerinnung ausgenutzt (SEELICH und REDL 1979):



Fibrinogen ist ein lösliches Plasmaprotein. Unter der Einwirkung von Thrombin entsteht durch limitierte Proteolyse ein Fibringerinsel (Fibrin s), welches unvernetzt und durch seine Löslichkeit in 1%iger Monochloressigsäure bzw. in einer 8-molaren Harnstofflösung gekennzeichnet ist. Thrombin induziert ebenfalls durch limitierte Proteolyse die Umwandlung des Gerinnungsfaktors XIII (F XIII) in seine aktive Form F XIII a. F XIII a seinerseits katalysiert die Bildung eines Fibrinpolymers (Fibrin i) aus den Monomeren, in der Gegenwart von Calciumionen. Dieses vernetzte Fibrin ist charakterisiert durch seine Unlöslichkeit in 1%iger Monochloressigsäure bzw. in einer 8-molaren Harnstofflösung.

*Fibrinkleber Human Immuno

Die Wirkung von F XIII soll sich nicht nur auf die eigentliche Gerinnung beschränken, sondern F XIII soll sich positiv auf die Wundheilung, insbesondere durch Stimulierung der Fibroblastenproliferation auswirken (SEELICH und REDL 1979, BRUHN et al 1980, TUROWSKI et al 1980).

Die geschilderten Vorgänge werden bei dem Fibrinklebersystem in Form eines Zweikomponentenklebers genutzt. Eine Komponente enthält als Hauptbestandteil humanes Fibrinogen, daneben einige andere Plasmaproteine wie Globulin, Albumin und als weiteren wirksamen Bestandteil des Klebersystems F XIII.

Die zweite Komponente besteht aus in einer Calciumchloridlösung aufgelöstem Rinderthrombin. Werden beide Komponenten miteinander vermischt, kommt es, wie bereits beschrieben wurde, zur Gerinnung und somit zur Verfestigung des Klebegemisches. Eine Lösung mit 15 NIH-Einheiten Thrombin/ml und 40 mMol CaCl_2 /l weist bereits drei Minuten nach Zugabe von Fibrinogen die typischen Eigenschaften von vernetztem Fibrin auf. Nach 24 Stunden ist der Gerinnungsvorgang nahezu vollständig abgeschlossen (SEELICH und REDL 1979, 1980).

Um eine maximale Festigkeit des Klebegemisches zu erreichen, muß die CaCl_2 -Konzentration im Reaktionsgemisch mehr als 5 mMol/l betragen. Eine geringere Thrombinkonzentration ergibt unter sonst gleichen Bedingungen eine höhere Festigkeit durch bessere Vernetzung, als stärkere Konzentrationen (SEELICH und REDL 1980).

4 MATERIAL UND METHODE

Die Versuche wurden an 35 männlichen Rassekaninchen (weiße Neuseeländer) mit einem Durchschnittsgewicht von 3,3 kg durchgeführt. Vier Kaninchen dienten als Vorversuchstiere. Ein Tier starb, so daß insgesamt 30 Tiere in die Auswertung mit einbezogen werden konnten. Die Kaninchen wurden unter Versuchsbedingungen in Einzelkäfigen gehalten. Zur Ernährung wurde Trockenfutter und Wasser ad libitum verabreicht.

Die Operationen erfolgten unter sterilen Bedingungen in Vollnarkose. Als Anästhetikum diente ein Gemisch aus Rompun^R 5 mg/kg (BAYER) und Ketanest^R 25 mg/kg (PARKE-DAVIS), intramuskulär appliziert. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 131 Minuten.

Die Vollhauttransplantationen wurden an zwei verschiedenen Körperregionen, am Ohr und am Rücken durchgeführt. Die unterschiedlichen Lokalisationen wurden gewählt, weil anzunehmen war, daß die Einheilung der Lappen auch wesentlich von den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten sowohl des Wundbodens, als auch des Transplantates selbst, abhängt (vgl. 3.2). Nach gründlicher Rasur, wurden mit Hilfe einer Schablone zwei kreisförmige Transplantate mit je drei Centimeter Durchmesser auf dem Rücken markiert und mit dem Skalpell scharf abpräpariert (Abb. 2 und 3). Die beiden Transplantate wurden ausgetauscht. Eines wurde durch vier Einzelknopfnähte, einer fortlaufenden Naht und Druckverband (Abb. 4), das andere mittels Fibrinkleber fixiert (Abb 5).

In analoger Weise wurde an den Ohren der Tiere verfahren. Die Ohren der Tiere wurden mittels vier starker Einmalkanülen aufgespannt und fixiert. Auf der Vorderseite der Ohren wurden Transplantate gleicher Abmessungen markiert (Abb. 6). Nach Umschneidung mit dem Skalpell, wurde die Haut weitgehend stumpf

mit dem Elevatorium nach FREER abpräpariert (Abb. 7). Die Transplantate wurden ausgetauscht und in gleicher Weise wie am Rücken fixiert (Abb. 8, 9, 10). Durch eine Halskrause aus Gips wurden die Transplantate vor Manipulationen seitens der Tiere geschützt.

Für die Klebungen wurde das handelsübliche Fibrinklebersystem Human der Firma IMMUNO (Heidelberg) verwendet. Ein kaninchen-spezifischer Kleber stand nicht zur Verfügung. Das System besteht aus zwei Komponenten (vgl. 3.3):

- I. Humanes Fibrinogen-Kryopräzipitat in einer Konzentration von ca. 90 mg/ml. Die Lösung muß bei -18°C oder kälter gelagert werden.

Das Kryopräzipitat wird aus gepooltem Plasma regelmäßig kontrollierter Spender gewonnen. Die Spender müssen HB_sAg-negativ sein, der SGPT-Spiegel muß im Normalbereich liegen.

Beim Auftauen der Lösung darf eine Temperatur von 37°C nicht überschritten werden. Die aufgetaute Lösung sollte innerhalb von vier Stunden verbraucht werden.

- II. Die zweite Komponente, das sogenannte Applikationsset, besteht aus vier verschiedenen Reagentien:

- A. Aprotininlösung 3000 KIE/ml.
- B. CaCl_2 -Lösung 40 mMol/l.
- C. Lyophilisiertes Rinderthrombin 4 NIH-E/ml.
- D. Lyophilisiertes Rinderthrombin 500 NIH-E/ml.

Die vier Reagentien können nach den jeweiligen Erfordernissen untereinander gemischt werden.

Die Klebungen wurden mit den Reagentien B und C durchgeführt. Auf den Fibrinolyseinhibitor Aprotinin wurde wegen der geringen fibrinolytischen Aktivität des Gewebes verzichtet (SPÄNGLER et al 1973, EDINGER et al 1980). Die geringere Thrombinkonzentration

von 4 NIH-E/ml wurde gewählt, weil dann bis zur Polymerisierung ca. drei Minuten verstreichen, in denen das Transplantat exakt adaptiert werden kann. Bei der hohen Thrombinkonzentration von 500 NIH-E/ml wäre nur ein sukzessives Kleben möglich gewesen. Bei dieser Art der Klebung besteht die Gefahr, daß zu große Mengen Kleber aufgebracht werden, die die Einheilung des Transplantates negativ beeinflussen können (EDINGER et al 1980).

Für die Klebungen wurden die Komponenten in einem Gefäß vermengt und das Gemisch anschließend auf die Transplantationsstelle aufgebracht. Unter leichtem Druck wurde das Transplantat dann etwa fünf Minuten adaptiert. Für eine Klebung hat sich eine Menge von ca. 2 ml Klebgemisch als völlig ausreichend erwiesen.

Zum Aufnähen der Transplantate wurde atraumatisches Nahtmaterial (Ethibond^R) der Firma ETHICON verwendet. Die vier Einzelknopfnähte wurden in der Stärke 3-0, die fortlaufende Naht in der Stärke 5-0 gesetzt. Die Einzelknopfnähte wurden lang belassen und über ein Stück Schaumgummi als Druckverband geknüpft (SCHUCHARDT 1949). Die Nahtentfernung erfolgte am 7. Tag post operationem.

Je 10 Tiere wurden am 7., 14. und 21. Tag postoperativ mit einer Überdosis Nembutal^R (ABBOTT)i.v. getötet. Die makroskopischen Befunde wurden schriftlich sowie photographisch dokumentiert.

Die Entnahme der Transplantate erfolgte weit im Gesunden. Nach Fixation in gepufferter 8%iger Formalinlösung, wurden mindestens zwei repräsentative Streifen mit angrenzender originärer Haut entnommen und in Paraffin eingebettet. Für die mikroskopische Beurteilung wurden HE-, E.v.G.-, PAS- und Eisenfärbungen angefertigt.

Zur speziellen Darstellung von Fibrin wurde eine PTAA-Färbung nach MALLORY angefertigt (DINGES et al 1979). Diese Färbung erfüllte die in sie gesetzten Erwartungen, besonders in Bezug auf die Darstellung von jungem Fibrin, nur unzureichend und konnte deshalb keine zusätzlichen Gesichtspunkte in die Beurteilung mit einbringen.



Abb. 2: Markierung der Transplantate auf dem Rücken



Abb. 3: Transplantatbett auf dem Rücken

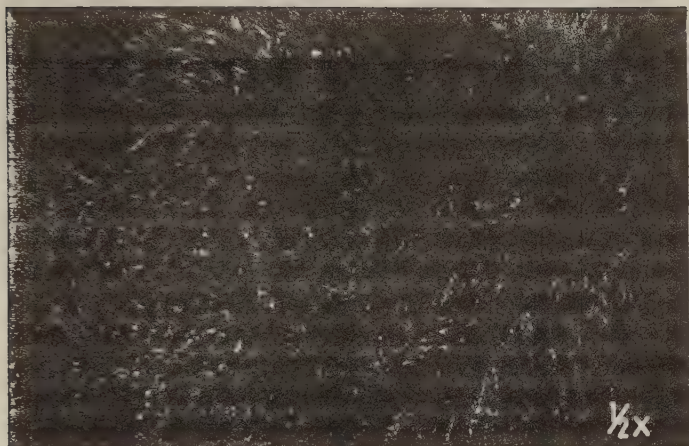


Abb. 4: Durch Naht fixiertes Transplantat am Rücken



Abb. 5: Durch Kleber fixiertes Transplantat am Rücken



Abb. 6: Markierung der Transplantate an den Ohren

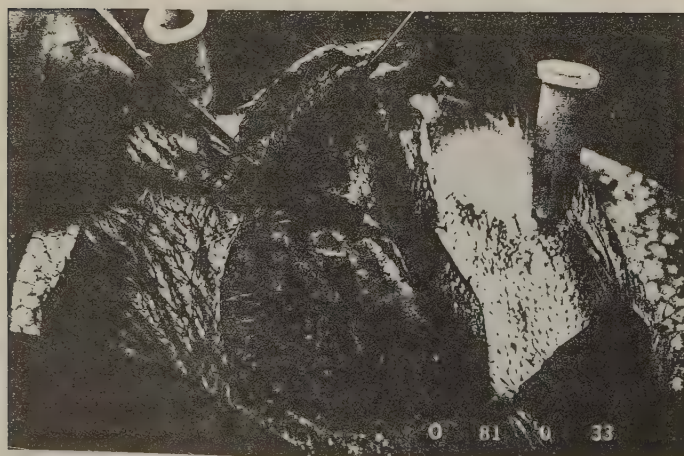


Abb. 7: Präparation mit dem Elevatorium nach FREER am Ohr



Abb. 8: Durch Naht fixiertes Transplantat am Ohr



Abb. 9: Druckverband mittels Schaumgummi



Abb. 10: Durch Kleber fixiertes Transplantat am Ohr mit schlechter Randadaptation

5 VERSUCHSERGEBNISSE

Jedes Transplantat wurde nach makroskopischen (mak.) und mikroskopischen (mik.) Gesichtspunkten beurteilt. Die wichtigsten Befunde sind auf den Tabellen 1, 2 und 3 wiedergegeben. Auf Tabelle 4 sind diese Befunde zusammenfassend dokumentiert.

5.1 Befunde nach 7 Tagen

5.1.1 Am Rücken

mak.: Die Transplantate sind eher unauffällig (Abb. 13). Gelegentlich weisen sie eine bräunliche Verfärbung auf. Die Oberfläche der Transplantate ist manchmal verhärtet, die Ränder sind oft verschorft (Abb. 11). Bei den geklebten Lappen ist die Verschorfung ausgeprägter.

mik.: Das histologische Bild deckt sich nicht mit dem makroskopischen. Bei beiden Transplantattypen finden sich oberflächliche Nekrosen (Abb. 12 und 14). Bei geklebten Lappen findet sich, allerdings selten, eine tiefe Nekrose. Ein Unterschied zeigt sich im Auftreten entzündlicher Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulocyten, die sich bei den geklebten Transplantaten signifikant häufiger manifestieren (Abb. 12). Bei den genähten Transplantaten fällt die relativ große Anzahl der Serome auf (Abb. 14). Die Randverschorfungen sind offensichtliche Folge von Dehiszenzen.

5.1.2 Am Ohr

mak.: Beide Transplantattypen zeigen gelegentliche umschriebene Epitheldefekte (Abb. 15). Genähte Lappen weisen häufiger gut

sichtbare Hämatome auf (Abb. 18). Die geklebten Transplantate sind im Randbereich manchmal schlecht adaptiert. Bei genähten und geklebten Transplantaten haben sich unter den obersten Hautschichten Blasen gebildet.

mik.: An beiden Typen lassen sich in gleicher Häufigkeit tiefe Nekrosen nachweisen. Bei den geklebten Transplantaten fallen massive entzündliche Rundzellinfiltrate auf (Abb. 17), während sich bei den genähten Transplantaten der Hämatombefund bestätigt. Die umschriebenen Epitheldefekte sind im Randbereich die Folge von Dehissenzen (Abb. 16). Intakte Transplantate finden sich in gleicher Anzahl.



Abb. 11: Randverschorfung und Verhärtung der Oberfläche bei einem geklebten Transplantat



Abb. 12: Gleiches Präparat wie Abb. 11. Oberflächliche Nekrose und entzündliches Infiltrat (HE, 114x)



Abb. 13: Rücken, Naht. Makroskopisch unauffälliges Präparat

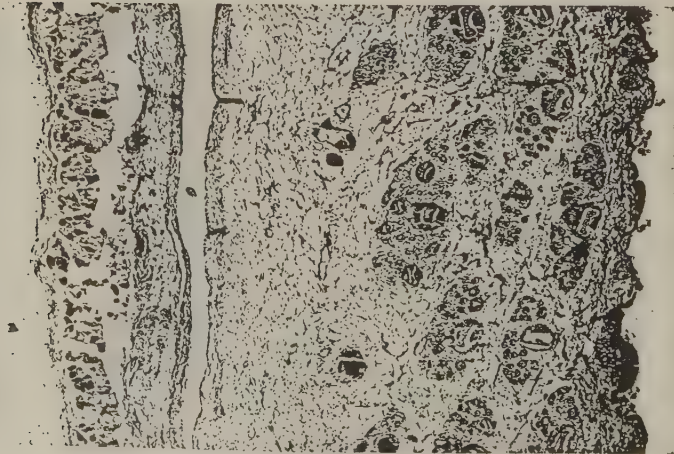


Abb. 14: Gleiches Präparat wie Abb. 13. Oberflächliche Nekrose und Serom (HE, 176x)



Abb. 15: Ohr, Klebung. Dunkel verfärbter Epitheldefekt



Abb. 16: Gleiches Präparat wie Abb. 15. Dehiscenz (HE, 156x)

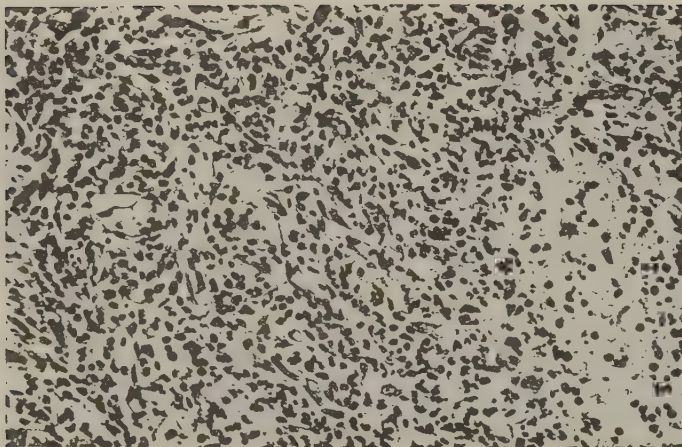


Abb. 17: Gleiches Präparat wie Abb. 15. Entzündliches Infiltrat
(HE, 975x)

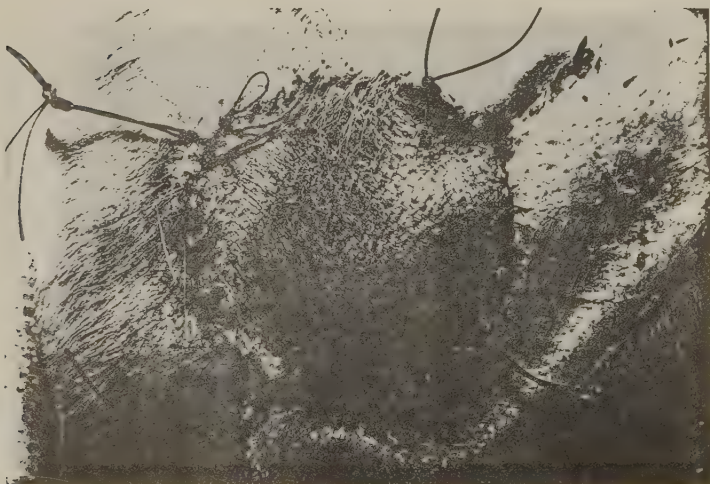


Abb. 18: Ohr, Naht. Ausgedehntes Hämatom

	RÜCKEN		OHR	
	NAHT	KLEBER	NAHT	KLEBER
TIEFE NEKROSEN	-	1	3	3
OBERFLÄCHLICHE NEKROSEN	5	6	-	-
DEHISZENZEN	3	5	2	3
HÄMATOME	-	-	6	2
SEROME	5	2	-	1
EPITHELZYSTEN	-	-	-	-
ENTZÜNDLICHE INFILTRATE	1	7	1	5
EPITHELDEFEKTE $\geq$ 50%	2	3	2	-
INTAKTE TRANSPLANTATE	3	1	2	2

Tabelle 1 : Die wichtigsten Befunde 7 Tage post
operationem

5.2 Befunde nach 14 Tagen

5.2.1 Am Rücken

mak.: An beiden Transplantattypen sind größere Epitheldefekte auffällig. Oftmals scheint sich die Oberfläche in großen, zusammenhängenden Teilen zu demarkieren (Abb. 19 und 21). Unter den Krusten zeigt sich zartes, rosa Epithel.

mik.: Geklebte und genähte Transplantate zeigen oberflächliche Nekrosen. Tiefe Nekrosen finden sich ausschließlich bei den geklebten Transplantaten. Imponierend ist das häufige Auftreten von entzündlichen Infiltraten bei den geklebten Lappen, die mit einer starken Vaskularisation einhergehen. Serome (Abb. 23) und Epithelzysten finden sich ausschließlich bei genähten Transplantaten. Die schon makroskopisch erkennbare Desquamation und die darunter stattfindende Neubildung des Epithels an beiden Transplantattypen, bestätigt sich (Abb. 20 und 22).

5.2.2 Am Ohr

mak.: Besonders bei den geklebten Transplantaten fallen tiefe Nekrosen auf. Diese sind oft umschrieben und wenig ausgedehnt (Abb. 24). Am Rand zeigen sich gelegentlich überschießende Granulationen. Bei genähten Transplantaten sind Hämatome zu erkennen.

mik.: Der makroskopische Befund bestätigt sich. Die tiefen Nekrosen an den geklebten Transplantaten reichen manchmal bis auf den Knorpel. Häufiger finden sich auch entzündliche Infiltrate. Hämatome, Epithelzysten und Serome weisen ausschließlich genähte Transplantate auf.

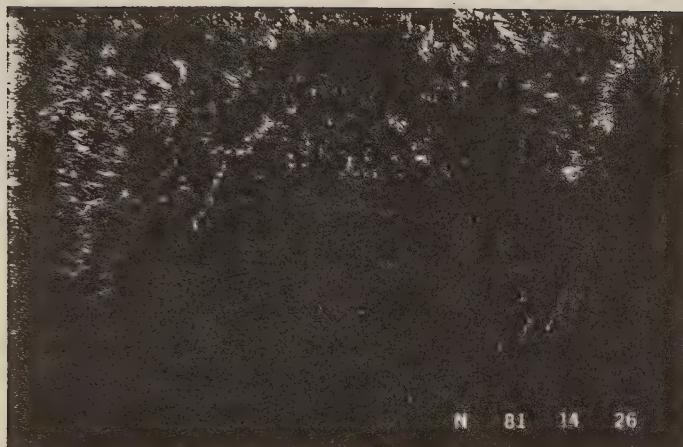


Abb. 19: Rücken, Naht. Demarkation der obersten Transplantatschichten



Abb. 20: Gleiches Präparat wie Abb. 19. Reepithelialisierung
(HE, 142x)

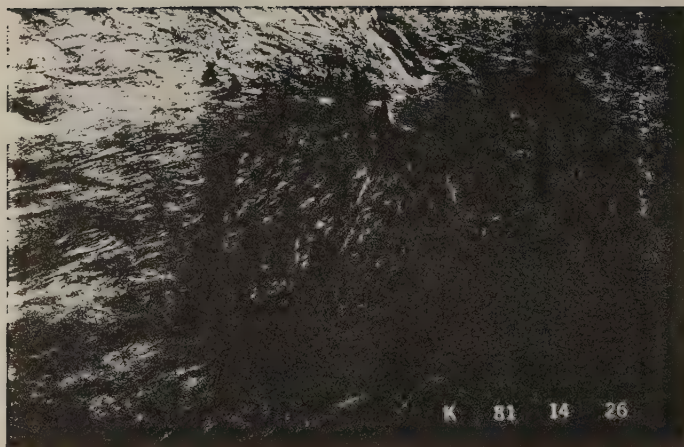


Abb. 21: Rücken, Klebung. Demarkation der obersten Transplantat-schichten

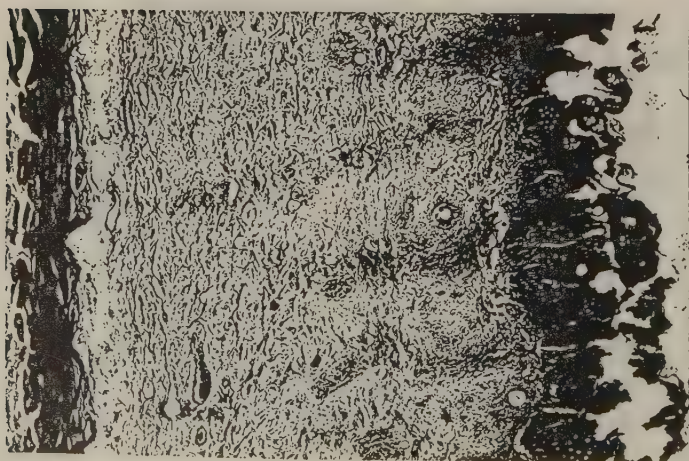


Abb. 22: Gleiches Präparat wie Abb. 21. Desquamation (HE, 139x)



Abb. 23: Rücken, Naht. Serom und entzündliches Infiltrat (HE, 260x)



Abb. 24: Ohr, Klebung. Umschriebene Nekrose

	RÜCKEN		OHR	
	NAHT	KLEBER	NAHT	KLEBER
TIEFE NEKROSEN	-	4	2	6
OBERFLÄCHLICHE NEKROSEN	6	4	1	1
DEHISZENZEN	2	4	1	1
HÄMATOME	-	-	4	-
SEROME	1	-	1	-
EPITHELZYSTEN	1	-	2	-
ENTZÜNDLICHE INFILTRATE	1	6	-	3
EPITHELDEFEKTE $\geq 50\%$	4	4	3	2
INTAKTE TRANSPLANTATE	2	1	3	4

Tabelle 2 : Die wichtigsten Befunde 14 Tage post operationem

5.3 Befunde nach 21 Tagen

5.3.1 Am Rücken

mak.: Es imponieren ausgedehnte Epitheldefekte beider Gruppen. Unter der Demarkation scheint sich das Epithel zu regenerieren (Abb. 25 und 26). Tiefe Ulcera finden sich nicht.

mik.: Beide Transplantattypen zeigen häufig oberflächliche Nekrosen. Tiefe Nekrosen sind selten, ebenso entzündliche Infiltrate. Intakte Transplantate sind häufiger bei den genähten Lappen vertreten.

5.3.2 Am Ohr

mak.: Auffällig sind viele intakt scheinende Transplantate beider Gruppen (Abb. 27 und 28). Epitheldefekte, insbesondere ausgedehnte, sind selten. Bei geklebten Transplantaten zeigen sich im Randbereich vereinzelt überschießende Granulationen (Abb. 29 und 30).

mik.: Einige geklebte Transplantate zeigen noch entzündliche Infiltrate. Epithelzysten beschränken sich auf genähte Transplantate. Oberflächliche und tiefe Nekrosen sind bei beiden Transplantattypen relativ selten. Ein genähtes Transplantat läßt Reste eines Hämatoms erkennen. Insgesamt sind relativ viele Lappen intakt.



Abb. 25: Rücken, Naht. Vollständige Neubildung des Epithels



Abb. 26: Rücken, Klebung. Demarkation und Neubildung des Epithels

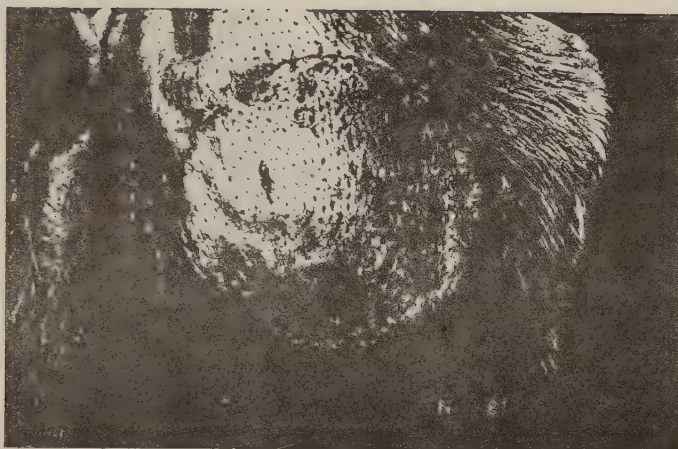


Abb. 27: Ohr, Naht. Trotz Hämatom nach Stichinzision gute Einheilung

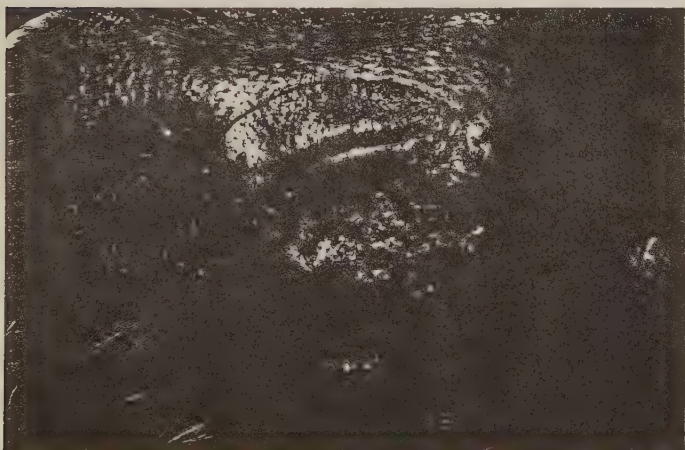


Abb. 28: Ohr, Klebung. Gute Einheilung



Abb. 29: Ohr, Klebung. Überschießende Granulationen im Randbereich

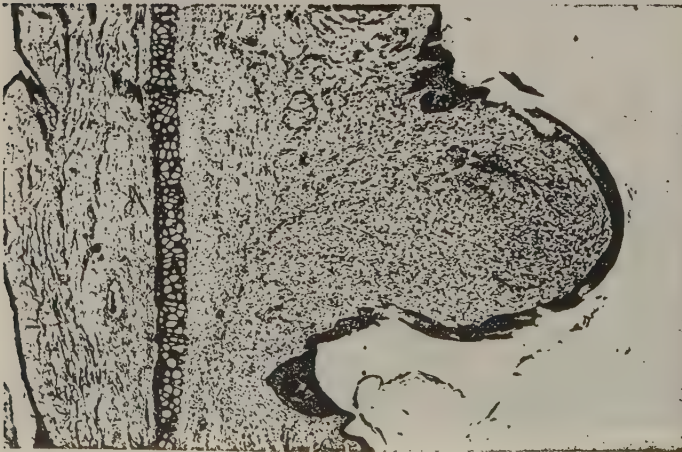


Abb. 30: Gleiches Präparat wie Abb. 29. Polypöses Granulationsgewebe (HE, 139x)

	RÜCKEN		OHR	
	NAHT	KLEBER	NAHT	KLEBER
TIEFE NEKROSEN	-	2	1	1
OBERFLÄCHLICHE NEKROSEN	5	6	1	2
DEHISZENZEN	2	4	1	1
HÄMATOME	-	-	1	-
SEROME	-	-	-	-
EPITHELZYSTEN	1	-	1	-
ENTZÜNDLICHE INFILTRATE	-	1	-	2
EPITHELDEFEKTE $\geq$ 50%	5	8	1	-
INTAKTE TRANSPLANTATE	4	2	8	6

Tabelle 3 : Die wichtigsten Befunde 21 Tage post operationem

Tabelle 4 : Zusammenfassung der wichtigsten Befunde

	7. Tag				14. Tag				21. Tag			
	RÜCKEN		OHR		RÜCKEN		OHR		RÜCKEN		OHR	
	N	K	N	K	N	K	N	K	N	K	N	K
TIEFE NEKROSEN	-	1	3	3	-	4	2	6	-	2	1	1
OBERFLÄCHLICHE NEKROSEN	5	6	-	-	6	4	1	1	5	6	1	2
DEHISZENZEN	3	5	2	3	2	4	1	1	2	4	1	1
HÄMATOME	-	-	6	2	-	-	4	-	-	-	1	-
SEROME	5	2	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-
EPITHELZYSTEN	-	-	-	-	1	-	2	-	1	-	1	-
ENTZÜNDLICHE INFILTRATE	1	7	1	5	1	6	-	3	-	1	-	2
EPITHELDEFEKTE $\geq 50\%$	2	3	2	-	4	4	3	2	5	8	1	-
INTAKTE TRANSPLANTATE	3	1	2	2	2	1	3	4	4	2	8	6

6 DISKUSSION

6.1 Vergleich Rücken - Ohr

Aus den Versuchsergebnissen wird deutlich, daß sich bei den anatomisch differenten Situationen an Ohr und Rücken einige unterschiedliche Tendenzen beim Einheilungsvorgang ergeben. Insgesamt weisen die Transplantate am Rücken eine höhere Komplikationsrate auf. Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, traten die schweren Komplikationen, besonders die massiven Rundzellinfiltrate mit ausgeprägter Eosinophilie bei den geklebten Transplantaten, am Rücken und an den Ohren zu gleichen Zeitpunkten auf.

Betrachtet man den histologischen Querschnitt der normalen Rücken-
haut mit subcutanem Gewebe (Abb. 31) und den des normalen Ohres
(Abb. 32), so werden die anatomischen Differenzen deutlich. Die
Rückenhaut ist durch ihr faserreiches Corium sehr viel dicker, als
die Cutis über dem Ohrknorpel. So wurde für die Rückentransplantate
ein Querschnitt von ca. 1,6 mm gemessen, während die Lappen am
Ohr lediglich etwa 0,3 mm dick waren.

Differenzen ergeben sich auch im Transplantatbett. Am Ohr besteht
es aus dem Perichondrium des elastischen Knorpels, am Rücken
hingegen aus einer mit Fascie überzogenen, kräftigen und beweg-
lichen Muskelschicht (vgl. 4, Abb. 3 und 7).

Die beschriebenen morphologischen Unterschiede von Transplantat
und Transplantatbett an den verschiedenen anatomischen Orten
begründen das schlechte Ergebnis bei den Rückentransplantaten
(vgl. 3.2). In der Literatur (SCHUCHARDT 1949, ANDINA 1970,
ZOLTAN 1972) wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß eine dicke
Cutisschicht die Einheilung verzögert, oder sich sogar negativ
auf das Endresultat auswirken kann. Durch die längere Diffusions-
strecke können die oberflächlichen Schichten nekrotisch werden

und sich demarkieren (SCHUCHARDT 1949). Genau dieser Sachverhalt ist bei den Rückentransplantaten auffällig.

Ebenso hat das bewegliche Transplantatbett am Rücken negative Konsequenzen. Kontraktionen der kräftigen subcutanen Muskulatur können auch bei erfolgter Einheilung zu Läsionen von neugebildeten Kapillaren und Fasergewebe führen.

Die vergleichsweise bessere Einheilung der relativ dünnen Transplantate am Ohr läßt sich durch die diskutierten Ursachen erklären. Die von PRUDDEN et al (1970) mitgeteilten Ergebnisse lassen einen zusätzlich positiven Effekt des Knorpels auf die Wundheilung für möglich erscheinen. Die Tatsache, daß besonders kleine, unbeabsichtigt herausgelöste Knorpelstücke eine solche Tendenz erkennen lassen (Abb. 33) unterstützen eine solche Annahme, weil PRUDDEN Knorpelpulver zur Förderung der Wundheilung einsetzte.



Abb. 31: Querschnitt der Rückenhaut (HE, 156x)

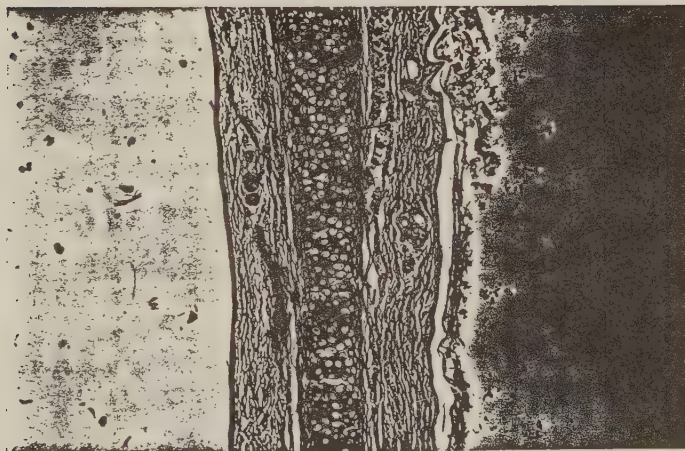


Abb. 32: Querschnitt des Ohres (HE, 156x)



Abb. 33: Ohr, Klebung. Knorpelneubildung mit guter Einheilung
(E.v.G., 108x)

6.2 Vergleich Kleber - Naht

Bei den geklebten Transplantaten fallen besonders die massiven Rundzellinfiltrate mit deutlicher Eosinophilie auf. Begleitet werden die entzündlichen Infiltrate von einer starken Vaskularisation. Dies ist das morphologische Bild der Phasen 2 und 3 der Einheilung von freien Hauttransplantaten, wie sie ANDINA (1970) beschreibt (vgl. 3.2). Während ANDINA diese Phasen dem 2. bis 4. Tag post operationem zuschreibt, finden sie sich bei den geklebten Transplantaten noch am 7. und 14. Tag. Es kann also der begründete Befund einer verzögerten Wundheilung erhoben werden.

Auffällig ist die hohe Korrelation der entzündlichen Infiltrate mit oberflächlichen und tiefen Nekrosen. Zweifellos bilden die Infiltrate einerseits eine Barriere, die zu einer nutritiven Schädigung des Transplantates führen kann, andererseits können beim späteren Untergang der Zellen Toxine frei werden, die die Einheilung beeinträchtigen (GEDIGK 1977).

Ursache für die entzündlichen Infiltrate kann zweifellos die relativ dicke, exogene Fibrinschicht sein, die durch den Klebevorgang aufgebracht wird. Auf die Nachteile einer zu dicken Fibrinschicht zwischen Transplantat und Wundbett hat ANDINA (1970) ausführlich hingewiesen (vgl. 3.2). Dieses erklärt auch umschriebene Nekrosen, wie sie bei den geklebten Ohrtransplantaten zu finden sind. Dort könnten sich in Unebenheiten des Transplantatbettes partiell größere Mengen Fibrin angesammelt haben.

Als weitere, gravierende Ursache, ist sicherlich eine immunologische Reaktion auf das heterologe Fibrin, das auf relativ große Flächen aufgebracht wurde, zu diskutieren. Indiz dafür ist die massive Eosinophilie und die lange Verweildauer der Infiltrate von 14 Tagen. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kommen auch EDINGER et al (1980). Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen von BRAUN et al (1975) und SPÄGLER (1976), die das Kaninchen zwar als immunologisch

empfindliches Versuchstier charakterisieren, aber entzündliche Infiltrate mit ausgeprägter Eosinophilie erst bei vorher mit dem heterologen Eiweiß immunisierten Tieren beschreiben. Diesen Ergebnissen kann a posteriori aus dem Versuch nicht zugestimmt werden, da sich das beschriebene morphologische Bild hier bei nicht immunisierten Tieren findet.

Als weitere Komplikation treten starke Randverschorfungen mit anschließender Nekrose bei genähten Transplantaten und Randdehiszenzen mit sich daraus ergebenden polypösen Granulationen bei geklebten Transplantaten auf. Derartige Sachverhalte lassen sich aus dem Versuchsansatz erklären. SCHUCHARDT (1949) und andere nach ihm (ANDINA 1970, ZOLTAN 1972), weisen auf die Problematik der Größenrelation von Transplantat und Transplantatbett hin. Aus technischen Gründen waren bei dem Versuch Lappen und Exzisionsstelle gleichgroß. Nach der Präparation schrumpfte jedoch das Transplantat und das Transplantatbett vergrößerte seinen Durchmesser. Dieser Effekt war an der Rückenhaut wegen des faserreichen Coriums besonders ausgeprägt. Dieses Mißverhältnis konnte nur durch straffe Nähte ausgeglichen werden, bzw. führte bei Klebungen zu unexakten Randadaptationen mit den beschriebenen Folgen.

Ausschließlich bei genähten Transplantaten finden sich als Ausdruck einer zusätzlichen Traumatisierung des Gewebes (Stichkanal) Epithelzysten. Die hämostatische Wirkung des Klebers wird aus der Tatsache deutlich, daß Hämatome bei den genähten Transplantaten trotz Druckverband wesentlich häufiger waren. Diese konnten nur bei Persistenz trotz Stichinzision Einfluß auf den endgültigen Einheilungsvorgang nehmen.

Ein weiterer, großer Unterschied zwischen Naht und Klebung zeigt sich in der Zeit, die benötigt wird um ein Transplantat aufzubringen. Für die Adaptation mit Naht wurde im Durchschnitt am Rücken 22 min. und am Ohr 32 min. benötigt. Die Klebungen waren weit weniger zeitaufwendig. Für die Klebungen sowohl am Rücken, als auch an den Ohren, vergingen im Durchschnitt 7 bis 8 min.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse des Tierexperiments haben gezeigt, daß die Fixierung eines freien, autologen Vollhauttransplantates mit Fibrinkleber möglich ist.

Vorteile des Fibrinklebers sind:

- I. Der Zeitaufwand für eine Klebung ist bedeutend geringer, als die Fixierung durch Naht.
- II. Der Kleber ermöglicht eine flächenhafte Adaptation. Es treten dadurch weniger Serome auf.
- III. Der Kleber hat eine hämostatische Wirkung. Die Gefahr der Hämatombildung wird verringert.
- IV. Der Kleber stellt ein relativ physiologisches Material dar, das vollständig resorbiert wird.

Nachteile des Fibrinklebers sind:

- I. Das Transplantat muß sehr exakt adaptiert werden, sonst treten Randdehiszenzen mit überschießenden Granulationen in der Folge auf.
- II. Der Kleber weist eine geringere mechanische Festigkeit als die Naht auf. Er kann deshalb an mechanisch stark beanspruchten Stellen nicht eingesetzt werden.
- III. Die exogene Fibrinschicht führt zu einer verzögerten Wundheilung, besonders wenn sie allzu üppig aufgebracht wird. Deshalb sind dicke Transplantate für eine Klebung eher ungeeignet, weil sich die Nachteile einer dicken Fibrinschicht und des größeren Transplantatquerschnittes summieren.

Die im Versuch bei den geklebten Transplantaten aufgetretenen entzündlichen Rundzellinfiltrate mit ausgeprägter Eosinophilie lassen sich vermutlich durch Anwendung von homologem Fibrin vermeiden. Zur weiteren Abklärung wären Versuche mit einem speziellen Kaninchenfibrinkleber zu empfehlen, bei denen sich dann das Ergebnis zugunsten des Klebers verändern könnte. Ein solcher Kleber stand leider bei der Durchführung dieses Experiments nicht zur Verfügung.

Abschließend kann festgestellt werden, daß der Fibrinkleber die chirurgische Naht als Methode zur Gewebevereinigung bei Vollhauttransplantationen nicht prinzipiell ersetzen kann, jedoch in bestimmten Fällen eine interessante Alternative darstellt. Inwieweit sich das tierexperimentelle Ergebnis auf die Anwendung am Patienten übertragen läßt, müssen klinische Versuche zeigen.

8 VERZEICHNIS UND ERLÄUTERUNGEN ZU DEN TABELLEN

Tabelle 1	Die wichtigsten Befunde 7 Tage post operationem
Tabelle 2	Die wichtigsten Befunde 14 Tage post operationem
Tabelle 3	Die wichtigsten Befunde 21 Tage post operationem
Tabelle 4	Zusammenfassung der wichtigsten Befunde

Als oberflächliche Nekrosen werden Nekrosen bezeichnet, welche die Epidermis, aber nicht das Corium betreffen.

Als tiefe Nekrosen werden Nekrosen bezeichnet, welche auch wesentliche Teile des Coriums betreffen.

Intakte Transplantate sind solche, auf die die darüberstehenden Komplikationen nach makroskopischer und mikroskopischer Beurteilung nicht zutreffen.

Die Bewertung *tiefe Nekrose* oder *oberflächliche Nekrose*, sagt nichts über die Ausdehnung in der Fläche aus. Dazu ist die Spalte *Epitheldefekte* $\geq 50\%$ aufzusuchen.

Den Tabellen 1 bis 3 liegt jeweils eine Gesamtzahl von 10 Tieren zu Grunde. Die Zahlen bezeichnen wieviel Tiere von dem jeweiligen Befund betroffen sind. Da mehrere Komplikationen an einem Transplantat gleichzeitig vorkommen können, muß die Summe nicht zwangsläufig 10 ergeben.

9 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

- Abb. 1: Letzte Phase der Blutgerinnung
- Abb. 2: Markierung der Transplantate auf dem Rücken
- Abb. 3: Transplantatbett auf dem Rücken
- Abb. 4: Durch Naht fixiertes Transplantat am Rücken
- Abb. 5: Durch Kleber fixiertes Transplantat am Rücken
- Abb. 6: Markierung der Transplantate an den Ohren
- Abb. 7: Präparation mit dem Elevatorium nach FREER am Ohr
- Abb. 8: Durch Naht fixiertes Transplantat am Ohr
- Abb. 9: Druckverband mittels Schaumgummi
- Abb. 10: Durch Kleber fixiertes Transplantat am Ohr mit schlechter Randadaptation
- Abb. 11: Randverschorfung und Verhärtung der Oberfläche bei einem geklebten Transplantat
- Abb. 12: Gleiches Präparat wie Abb. 11. Oberflächliche Nekrose und entzündliches Infiltrat (HE, 114x)
- Abb. 13: Rücken, Naht. Makroskopisch unauffälliges Präparat
- Abb. 14: Gleiches Präparat wie Abb. 13. Oberflächliche Nekrose und Serom (HE, 176x)
- Abb. 15: Ohr, Klebung. Dunkel verfärbter Epitheldefekt
- Abb. 16: Gleiches Präparat wie Abb. 15. Dehiszenz (HE, 156x)
- Abb. 17: Gleiches Präparat wie Abb. 15. Entzündliches Infiltrat (HE, 975x)
- Abb. 18: Ohr, Naht. Ausgedehntes Hämatom
- Abb. 19: Rücken, Naht. Demarkation der obersten Transplantat-schichten
- Abb. 20: Gleiches Präparat wie Abb. 19. Reepithelialisierung (HE, 142x)
- Abb. 21: Rücken, Klebung. Demarkation der obersten Transplantat-schichten
- Abb. 22: Gleiches Präparat wie Abb. 21. Desquamation (HE, 139x)
- Abb. 23: Rücken, Naht. Serom und entzündliches Infiltrat (HE, 260x)

- Abb. 24: Ohr, Klebung. Umschriebene Nekrose
- Abb. 25: Rücken, Naht. Vollständige Neubildung des Epithels
- Abb. 26: Rücken, Klebung. Demarkation und Neubildung des Epithels
- Abb. 27: Ohr, Naht. Trotz Hämatom nach Stichinzision gute Einheilung
- Abb. 28: Ohr, Klebung. Gute Einheilung
- Abb. 29: Ohr, Klebung. Überschießende Granulationen im Randbereich
- Abb. 30: Gleiches Präparat wie Abb. 29. Polypöses Granulationsgewebe (HE, 139x)
- Abb. 31: Querschnitt der Rückenhaut (HE, 156x)
- Abb. 32: Querschnitt des Ohres (HE, 156x)
- Abb. 33: Ohr, Klebung. Knorpelneubildung mit guter Einheilung (E.v.G., 108x)

10 LITERATUR

- ANDINA, F. Die freien Hauttransplantationen
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
6 - 24 (1970)
- BRAUN, F. Untersuchungen über die Replantation autologer
HOLLE, J. Vollhaut mit Hilfe von hochkonzentriertem
KOVAC, W. Fibrinogen und Blutgerinnungsfaktor XIII
LINDNER, A. Wien. med. Wschr. 14, 213 - 219 (1975)
SPÄNGLER, H.P.
- BRAUN, F. Immunologische und histologische Untersuchungen
HOLLE, J. bei der Gewebeklebung mit heterologem hoch-
KNAPP, W. konzentriertem Fibrinogen
KOVAC, W. Wien. klin. Wschr. 87, 815 - 819 (1975)
PASSL, R.
SPÄNGLER, H.P.
- BRUHN, H.D. Regulation der Fibroblastenproliferation
CHRISTOPHERS, E. durch Fibrinogen/Fibrin, Fibronectin und
POHL, J. Faktor XIII
SCHOEL, G. Seperatum aus: Fibrinogen, Fibrin und Fibrin-
kleber, SCHIMPF, K. (Hrsg.)
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York,
217 - 226 (1980)
- BUDDECKE, E. Grundriss der Biochemie
5. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, New York
414 - 418 (1977)
- CRONKITE, E.P. Use of Thrombin and Fibrinogen in Skin
LOZNER, E.L. Grafting
DEAVER, J.M. J. Amer. Med. Ass. 124, 976 - 978 (1944)

- DINGES, H.P. Histopathologische Untersuchungen zum Heilungsverlauf von Mikrogefäßanastomosen bei Anwendung der kombinierten Naht- und Klebetechnik
 MATRAS, H. VASA 7, 161 - 166 (1978)
 KLETTER, G.
- DINGES, H.P. Histologie nach Fibrinklebung
 REDL, H. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3
 KUDERNA, H. 29 - 31 (1979)
 MATRAS, H.
- EDINGER, D. Die Vollhautklebung mit hochkonzentriertem Fibrinogen im Tierexperiment
 HEINE, W.-D. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 4
 MÜHLING, J. 172 - 178 (1980)
 SCHRÖDER, F.
 WILL, CH.
- FISCHER, R. Allgemeine Immunologie und Immunpathologie in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 30. Aufl., EDER, M., GEDIGK, P. (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 179 - 206 (1977)
- GEDIGK, P. Allgemeine Entzündungslehre in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 30. Aufl., EDER, M., GEDIGK, P. (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 107 - 140 (1977)
- KELLER, R. Immunologie und Immunpathologie G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 227 - 236 (1981)
- KUDERNA, H. Die klinische Anwendung der Klebung von Nerven-anastomosen mit Gerinnungssubstanzen bei der Rekonstruktion verletzter peripherer Nerven. Gesellschaft der Ärzte, Vortrag am 13.6.1975 in Wien
 MATRAS, H.

- KUDERNA, H. Clinical Observations of Nerve Anastomosis
 WRIEDT-LUEBBE, I. performed by Tissue Adhesion.
 BLUEMEL, G. Internat. Kongreß für Cardiovasculäre Chirurgie,
 Athen, 11.- 15. Jun. 1977, Mikrochir. Symposium,
 13.6.1977
- KUDRNA, H. Die Fibrinklebung in der Mikrochirurgie der
 REDL, H. peripheren Nerven
 4. Kongreß der Europäischen Gesellschaft für
 Maxillofaciale Chirurgie, 25.-30. Sept. 1978
 Mikrochir. Symposium, 26.9.1978
- MATRAS, H. Zur nahtlosen interfaszikulären Nerventrans-
 DINGES, H.P. plantation im Tierexperiment
 LASSMANN, H. Wien. med. Wschr. 122, 517 - 523 (1972)
 MAMOLI, B.
- MATRAS, H. Plasma Clot Welding of Nerves (Experimental
 BRAUN, F. Report)
 LASSMANN, H. J. max.-fac. Surg. 1, 236 - 247 (1973)
 AMMERER, H.P.
 MAMOLI, B.
- MATRAS, H. Glueing Nerve Anastomoses with Clotting
 KUDERNA, H. Substances
 in: Transactions of the 6. Int. Congr. of Plastic
 and Reconstr. Surgery 1975, MARCHAC, D. (ed.),
 Masson, Paris, New York, Barcelone, Milan,
 134 - 136
- MATRAS, H. Mikrochirurgische Techniken im Rahmen der
 rekonstruktiven Gesichtschirurgie
 Acta Chir. Austraiaca 67, 176 - 178 (1976/77)
- MATRAS, H. Zur Klebung kleinster Gefäße im Tierversuch
 CHIARI, F.M. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 1,
 KLETTER, G. 19 - 23 (1977)
 DINGES, H.P.

- PRUDDEN, J.F. The Discovery of a Potent Pure Chemical
MIGEL, P. Wound-Healing Accelerator
HANSON, P. Amer. J. Surg. 119, 560 - 564 (1970)
FRIEDRICH, L.
BALASSA, L.
- RYAN, R.F. Wound healing
BUREN, E.A. in: Reviews in Plastic Surgery: General Plastic
 and Reconstructiv Surgery, SAAD, M.N.,
 LICHTVELD, P. (ed.), Exerpta Medica Amsterdam,
 American Elsevier Publishing Co., Inc., New
 York, 141 - 153 (1974)
- SCHUCHARDT, K. Die freie Hauttransplantation unter besonderer
 Berücksichtigung von Epidermis-Kutis-Lappen
 Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhk. 12, 1 - 18 (1949)
- SEELICH, T. Das Fibrinklebesystem - Biochemische Grundlagen
REDL, H. der Klebemethode
 Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3,
 22 - 25 (1979)
- SEELICH, T. Theoretische Grundlagen des Fibrinklebers
REDL, H. Seperatum aus: Fibrinogen, Fibrin und Fibrin-
 kleber, SCHIMPF, K. (Hrsg.),
 Schattauer Verlag, Stuttgart-New York
 199 - 208 (1980)
- SPÄNGLER, H.P. Gewebeklebung mit Fibrin - Eine experimentelle
HOLLE, J. Studie an der Rattenhaut
BRAUN, F. Wien. klin. Wschr. 85, 827 - 829 (1973)
- SPÄNGLER, H.P. Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit
 Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor
 XIII (Experimentelle Untersuchungen und klini-
 sche Erfahrungen)
 Wien. klin. Wschr. 88, Suppl. 49, 3 - 18 (1976)

- STAINDL, O. Die Gewebeklebung mit hochkonzentriertem, humanem Fibrinogen am Beispiel der freien, autologen Hauttransplantation
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 217, 219 - 228 (1977)
- STAINDL, O. Maligne Hauttumoren des Schädeldaches mit Befall der Galea aponeurotica
HNO-Praxis 2, 110 - 133 (1977)
- STAINDL, O. Spalthautklebung in der Kopf-Halschirurgie
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3
38 - 42 (1979)
- TUROWSKI, G. Unterschiedlicher Einfluß von Fibrinogen und Faktor XIII auf das Wachstum von Primär- und Kulturfibroblasten
- SCHAADT, M. Seperatum aus: Fibrinogen, Fibrin und Fibrin-
BARTHELS, M. kleber, SCHIMPF, K. (Hrsg.)
DIEHL, V. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York,
POLIWODA, H. 227 - 237 (1980)
- WEISS, CH. Funktionen des Blutes
in: Physiologie des Menschen, 20. Aufl., SCHMIDT, R.F., THEWS, G. (Hrsg.)
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
362 - 390 (1980)
- WIERICH, W. Tierexperimentelle histomorphologische und
AKUAMOA-BOATENG, E. klinische Untersuchungen über die Einheilung
PADE, J. von Vollhauttransplantaten nach Fixation durch chirurgische Naht und nach Anwendung eines Fibrin-
klebers
in: Fortschr. Kiefer-Gesichtschir., Band XXVII:
Maligne Epitheliome der Gesichtshaut, PFEIFER, G., SCHWENZER, N. (Hrsg.)
G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York,
107 - 112 (1982)

YOUNG, J.Z.
MEDAWAR, P.B.

Fibrin Suture of Peripheral Nerves
Lancet 239, 126 - 128 (1940)

ZOLTAN, J

Transplantationslehre
in: Handbuch der Plastischen Chirurgie, Band I,
2. Teil, GOHRBANDT, E., GABKA, J., BERNDORFER,
A. (Hrsg.),
Walter de Gruyter, Berlin, New York, 21 - 31
(1972)

11 DANKSAGUNG

Die Versuche und Untersuchungen wurden im Rahmen der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Knappschafts-Krankenhaus-Universitätsklinik-Bochum-Langendreer und im Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich deshalb Herrn Prof. Dr. Dr. *E. Machtens** Herrn Oberarzt Dr. Dr. *E. Akuamo-Boateng*** und Herrn Doz. Dr. *W. Wierich**** für die Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeiten herzlich danken.

Auch gebührt der Firma *Immuno* (Heidelberg), die die finanziellen Mittel zur Durchführung der Versuche zur Verfügung gestellt hat, mein aufrichtiger Dank.

*Leiter der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

**Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

***Institut für Pathologie Lehrstuhl I (Prof. Dr. W. Hartung)

